

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-002551

(43)Date of publication of application : 09.01.2001

(51)Int.Cl.

A61K 7/48

A61K 7/00

(21)Application number : 11-172415

(71)Applicant : KANEBO LTD

(22)Date of filing : 18.06.1999

(72)Inventor : SAKAI SHINGO
SAYO TETSUYA
YASUDA SUESHIGE
INOUE SHINTARO

(54) AGENT FOR INCREASING HYALURONIC ACID CONTENT OF HORNY LAYER

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject agent which can increase the hyaluronic acid content of the horny layer to optimize the water environment and hardness of the horny layer, allows to expect an effect for preventing rough skins and wrinkles, is stable in preparations, and is useful for skin cosmetics, by including N-acetylglucosamine.

SOLUTION: This agent for increasing the hyaluronic acid content of a horny layer comprises N-acetylglucosamine. The agent is preferably added to a skin cosmetic preferably in an amount of 0.001 to 10%, especially preferably 0.01 to 5%, based on the total amount of the cosmetic composition. The agent may preferably further be compounded with a polyhydric alcohol such as 1,3-butylene glycol, a vitamin derivative such as an ascorbic acid phosphoric acid ester salt, an anionic surfactant such as N-stearoyl-L-glutamic acid salt, and so on.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the
examiner's decision of rejection or application
converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of
rejection][Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-2551

(P2001-2551A)

(43) 公開日 平成13年1月9日 (2001.1.9)

(51) Int.Cl.

識別記号

F I

フィート (参考)

A 6 1 K 7/48

A 6 1 K 7/48

4 C 0 8 3

7/00

7/00

K

F

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号

特願平11-172415

(22) 出願日

平成11年6月18日 (1999.6.18)

(71) 出願人

000000952

鐘紡株式会社

東京都墨田区墨田五丁目17番4号

(72) 発明者

酒井 進吾

神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号 鐘

紡株式会社基礎科学研究所内

(72) 発明者

佐用 哲也

神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号 鐘

紡株式会社基礎科学研究所内

(72) 発明者

安田 季栄

神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号 鐘

紡株式会社基礎科学研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 角層ヒアルロン酸量増強剤

(57) 【要約】

【課題】製剤中で安定な角層ヒアルロン酸増強剤を提供する。

【解決手段】N-アセチルグルコサミンを有効成分とする角層ヒアルロン酸増強剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 N-アセチルグルコサミンからなる角層ヒアルロン酸量増強剤。

【請求項2】 請求項1記載の角層ヒアルロン酸量増強剤を含有することを特徴とする皮膚化粧料。

【請求項3】 角層ヒアルロン酸量増強剤を含むことを特徴とする皮膚化粧料。

【請求項4】 角層ヒアルロン酸量を増加させることにより皮膚の柔軟性を上げる方法（但し、医療行為を除く）。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、角層のヒアルロン酸量を増大することで角層の水分環境や角層の硬度を最適にし、荒れ肌、しわ予防が期待される、製剤中で安定な角層ヒアルロン酸量増強剤に関する。また、該増強剤を含有する皮膚化粧料に関する。

【0002】

【従来の技術】角層は皮膚の最外層に位置し、表皮細胞の角化によって死細胞が層状に堆積した構造体である。また、角層の水分や物理的強度は角層の柔軟性や外的異物のバリアーにおいて重要な役割をし、荒れ肌や皺の形成に関与していることが知られている。これまで、角層の水分維持は保湿剤の塗布や、細胞間脂質の合成促進によって行われてきた。特にヒアルロン酸はその高い保湿能から保湿剤の代表として使用され、最近では角層に親和性の高い誘導体が開発されている（特開平9-71602号公報）。しかし、外部からの保湿剤の塗布は、洗浄や角層の新陳代謝によって保湿能が経時的に速やかに減少することは明白であり、より長く保湿能を持続させるものが望まれていた。そこで、我々は正常角層にヒアルロン酸が存在すればその量を増大させることで角層のヒアルロン酸を皮膚内側から供給できると考え、実際に角層のヒアルロン酸量を上げる素材を種々検討した。ヒアルロン酸はこれまで正常角層には存在しないと考えられていた[J. Invest. Dermatol. 90:412-414(1988), J. Cell Biol. 108:1557-1565(1989), Histochemistry 98:105-112(1992), J. Invest. Dermatol. 102:385-389(1994), J. Invest. Dermatol. 109:219-224(1997)]が、いずれもヒアルロン酸結合蛋白による組織染色による結果であり、実際に角層のヒアルロン酸を定量したものではない。我々は実際に、HAaseとHPLCを用いることによって、初めて正常角層のヒアルロン酸量を定量し、ヒアルロン酸が角層に存在することを証明した。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】係る事情に鑑み、本発明者等が、角層のヒアルロン酸量を増加させることにより肌のしわ、荒れ肌等を予防させることを意図し、種々の物質を鋭意検討した結果、N-アセチルグルコサミンが角層のヒアルロン酸量を増大させることを見出し、本

発明を完成するに至ったものであって、その目的とするところは、製剤中で安定な角層ヒアルロン酸量増強剤を提供するにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】上述の目的は、N-アセチルグルコサミンを有効成分とする角層ヒアルロン酸量増強剤によって達成される。また、該増強剤を含有することを特徴とする皮膚化粧料によって達成される。

【0005】

【発明の実施の形態】本発明に係るN-アセチルグルコサミンは、合成物や発酵産物、カニ、えび等のキチン分解から得られる分解産物等いずれのものも使用可能であり、特に限定されるものではない。

【0006】本発明の角層ヒアルロン酸量増強剤の皮膚化粧料への配合量は、角層ヒアルロン酸量増大作用を有するに十分であり、しかもの色や臭いが出にくいことから、組成物総量を基準として、0.001~10%とするのが好ましく、特に好ましくは0.01~5%である。

【0007】尚、本発明の角層ヒアルロン酸量増強剤には上記の他にタール系色素、酸化鉄等の着色顔料、パラベン、フェノキシエタノール等の防腐剤、ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、環状シリコン等のシリコン油、パラフィン、ワセリン等の炭化水素類、オリーブスクワラン、米スクワラン、米胚芽油、ホホバ油、ヒマシ油、紅花油、オリーブ油、マカデミアナッツ油、ヒマワリ油等の植物油、ミツロウ、モクロウ、カルナバロウ等のロウ類、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、イソステアリン酸イソステアリル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油、エタノール等の低級アルコール類、セタノール、ベヘニルアルコール、ステアリルアルコール、長鎖分岐脂肪酸アルコール等の高級アルコール類、コレステロール、フィトステロール、分岐脂肪酸コレステロールエステル、マカデミアナッツ脂肪酸フィトステリルエステル等のステロール類及び誘導体、硬化油等の加工油類、ステアリン酸、ミリスチン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、イソ型長鎖脂肪酸、アンテイソ型長鎖脂肪酸等の高級脂肪酸、リモネン、水素添加ピサボロール等のテルペン類、トリカプリル・カプリン酸グリセリル、2-エチルヘキサン酸グリセリル、トリイソ型長鎖脂肪酸グリセリル、トリパルミチン酸グリセリル等のトリグリセリド、セチル硫酸ナトリウム、N-ステアロイル-L-グルタミン酸塩等の陰イオン界面活性剤、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン多価アルコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、多価アルコール脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、変性シリコン、蔗糖エステル等の非イオン界面活性剤、テトラアルキルアンモニウム塩等の陽イオン界面活性剤、ベ

タイン型、スルホベタイン型、スルホアミノ酸型等の両性界面活性剤、レシチン、リゾフォスファチジルコリン、セラミド、セレブロシド等の天然系界面活性剤、酸化チタン、酸化亜鉛等の顔料、ジブチルヒドロキシルエン等の抗酸化剤、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、硫酸ナトリウム、硝酸カリウム、硫酸ナトリウム、メタ珪酸ナトリウム、塩化カルシウム等の無機塩類、クエン酸ナトリウム、酢酸カリウム、琥珀酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、ジクロロ酢酸、メバロン酸、グリチルリチン酸等の有機酸及びその塩、塩酸エタノールアミン、硝酸アンモニウム、塩酸アルギニン、ジイソプロピルアミン塩、尿素、デカルボキシカルノシン等の有機アミン類及びその塩、エデト酸等のキレート剤、キサンタンガム、カルボキシビニルポリマー、カラギーナン、ペクチン、アルキル変性カルボキシビニルポリマー、寒天等の増粘剤、水酸化カリウム、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン等の中和剤、ヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン塩等の紫外線吸収剤、ジブチレングリコール、1,3ブチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール、マルビトール、ジグリセリン、ラフィノース等の多価アルコール、各種アミノ酸、アスコルビン酸、ヒオチン、トコフェロール等のビタミン類及びアスコルビン酸硫酸エステル塩、アスコルビン酸リン酸エステル塩、ニコチン酸トコフェロール等のビタミン誘導体等を本発明の目的を達成する範囲内で適宜配合することができる。

【0008】更には、N-メチル-L-セリン、酵母エキスの真皮ヒアルロン酸産生促進剤、クリタケエキス、クロカワエキス、モッキンエキス、アセンヤクエキス※

【表1】

ヒアルロン酸量(n=5)
(mg/g dry weight) S.E.

真皮	0.739	0.03
表皮	0.015	0.0015
角層	0.022	0.0029

【0012】表1記載のように角層には表皮と同等のヒアルロン酸が存在することは明白となった。

【0013】試験例2

ヘアレスマウス(HR-1)雄(38~39週齢)の皮膚柔軟性をCutometerで測定した。測定後1%N-アセチルグルコサミン/0.5%NP-15溶液(実施例1)をヘアレスマウス背部に1日1回50μl、週5日間の頻度で、4週間塗布した。対照群としては0.5%NP-15溶液(比較例1)を用いた。最終塗布翌日に(42~43週齢)Cutometerで塗布後の柔軟性を測定し、皮膚を採取した。一定面積にパンチアウトした皮膚を60°CのPBSに30秒間浸し表皮と真皮を分離した。分離した表皮を0.5%トリブリン処理して、角

【表2】

※ ス、チョウジエキスのヒアルロン酸分解抑制剤、ジイソプロピルアミンジクロロ酢酸、ナイアシン、メバロン酸、温泉水、メタケイ酸ナトリウム、等の角化促進剤、β-ヒドロキシ-γ-アミノ酪酸、メバロン酸等のバリアー増強剤、ヒアルロン酸、グルコサミン、グルクロン酸、グリセロール、尿素、多価アルコール等の保湿剤等を適宜配合することにより荒れ肌、皺予防効果はいっそう高まる。

【0009】

【実施例】以下、試験例、処方例により本発明を詳細に説明する。

【0010】試験例1

ヘアレスマウス(HR-1)雄(12週齢)の背部を一定面積にパンチアウトし、60°CのPBSに30秒間浸し表皮と真皮を分離した。分離した表皮を0.5%トリブリン処理して、角層を単離した。単離した真皮、表皮、角層をアセトン脱脂し、窒素ガスで乾燥させ脱脂乾燥重量を測定した。さらに50mM Tris-HCl pH7.8中で100°C、20分加熱後ガラスホモジナイザーで均一化し、最終濃度1%になるようにプロナーゼを添加し40°C、1週間タンパクを消化させた。タンパク消化後4分の1量の50%トリクロロ酢酸を添加し、遠心にて不溶物を除去した。遠心上清を10N-NaOHで中和し、セファデックスG-25で脱塩処理後凍結乾燥した。ヒアルロン酸定量は前田らの方法(臨床病理(1998)Vol.46(suppl.)p125)に従った。得られた乾燥物を0.1Mの酢酸Na緩衝液中(pH6.0)で放線菌ヒアルロニダーゼ処理し(2.5TRU)、ヒアルロン酸由来分解産物である不飽和4糖及び不飽和6糖をHPLCで分離後、2-シアノアセトアミドによって蛍光標識し、検出、定量した。

【0011】

※ 層を単離した。単離した角層をアセトン脱脂し、窒素ガスで乾燥させ脱脂乾燥重量を測定した。さらに50mM Tris-HCl pH7.8中で100°C、20分加熱後ガラスホモジナイザーで均一化し、最終濃度1%になるようにプロナーゼを添加し40°C、1週間タンパクを消化させた。タンパク消化後4分の1量の50%トリクロロ酢酸を添加し、遠心にて不溶物を除去した。遠心上清を10N-NaOHで中和し、セファデックスG-25で脱塩処理後濃縮した。得られた濃縮液を放線菌ヒアルロニダーゼ処理し、分解産物であるヒアルロン酸オリゴ糖をHPLCで分離後、2-シアノアセトアミドによって蛍光標識し、検出、定量した。

【0014】

	柔軟性(mm) n=15(μ g/mg)		塗布後角層HA量 n=5
	塗布前	塗布後	
比較例1	0.197 \pm 0.031	0.177 \pm 0.025	0.0342 \pm 0.0147
実施例1	0.163 \pm 0.027	0.189 \pm 0.039	0.0426 \pm 0.0128

【0015】表2より、N-アセチルグルコサミン塗布により、角層のヒアルロン酸量が増大し、角層の柔軟性が改善されていることは明白である。
 【0016】以下、本発明の角層ヒアルロン酸量増強剤の応用例（皮膚化粧品）を示す。*

(1) 組成

(A)

	処方例1	処方例2	処方例3
ステアリン酸	1	1	0
イソステアリン酸	0	0	1
モノステアリン酸グリセリン	2	2	2
ベヘニルアルコール	2	2	2
サラシミツロウ	1	1	0
ミリスチン酸セチル	1	1	1
セスキオレイン酸ソルビタン	1	1	1
N-ステアロイルフィトスフィンゴシン	0.1	0.1	0.1
水素添加レシチン	0.1	0.1	0.1
植物スクワラン	5	5	5
ミリスチン酸オクチルドデシル	5	5	5

(B)

N-アセチルグルコサミン	0.01	0.1	1.0
1,3-ブチレングリコール	5	10	5
濃グリセリン	5	5	5
パラオキシ安息香酸メチル	0.2	0.2	0.2
アスコルビン酸リン酸エステルNa塩	0.2	0.2	0.2
γ-アミノ酪酸...	0.1	0.1	0.1
N-ステアロイルグルタミン酸Na	0.2	0.2	0.2
アルキル変性カルボキシビニルポリマー	0.05	0.05	0.005
ニコチン酸アミド	0.1	0.1	0.1
ザルコシン	0.1	0.1	0.1
精製水	残量	残量	残量

【0019】(2) 調製法

(A)成分及び(B)成分を各々80℃に加熱溶解した後混合して、攪拌しつつ冷却し、30℃まで冷却して、スキンクリームを調製した。

※【0020】処方例4～6（ローション）

N-アセチルグルコサミンを下記の組成で配合し、ローションを調製した（応用例4～6）。

※【0021】

(1) 組成

	処方例4	処方例5	処方例6
N-アセチルグルコサミン	0.1	0.3	1.0
1,3-ブチレングリコール	5	0	5
ジプロピレングリコール	0	5	5
ラフィノース	1	1	1
エタノール	0	0	1
フェノキシエタノール	0.2	0.2	0.2
ペクチン	0	0	0.05
キサンタンガム	0	0	0.1
クエン酸ナトリウム	0.05	0.05	0.05

7			8
スギナ抽出液(エタノール抽出)	0.1	0.1	0.1
ジイソプロピルアミンジクロロ酢酸	0.2	0.2	0.2
γ-アミノ-β-ヒドロキシ酪酸	0.2	0.2	0.2
ヒアルロン酸ナトリウム	0.001	0.001	0.001
グリチルリチン酸ジカリウム	0.2	0.2	0.2
クリタケエキス(エタノール抽出)	0.05	0.05	0.05
デカルボキシカルノシン塩酸塩	0.05	0.05	0.05
香料	0.02	0.02	0.02
精製水	残量	残量	残量

【0022】(2)調製法

各成分をそれぞれ混合溶解し、攪拌して、ローションを調製した。

10* N-アセチルグルコサミンを下記の組成でそれぞれを配合し、ジェルを調製した(処方例7~9)。

【0024】

【0023】処方例7~9(ジェル)

*

(1)組成

処方例7 処方例8 処方例9

(A)

デカメチルシクロペンタシロキサン	10	10	10
イソステアリン酸イソステアリル	1	0	0
オリーブ油	0	1	0
マカデミアナッツ油	0	0	1
ユーカリ油	0.1	0	0.1
ヘキシルデカノール	1	0.1	0
POE硬化ヒマシ油(60E.O.)	2	2	2
球状シリコン粉体(注1)	1	1	5

(B)

N-アセチルグルコサミン	0.1	0.1	0.1
グルコサミン	0	0	0
グルクロン酸	0	0	0.1
1,3-ブチレングリコール	5	10	5
ソルビトール液	3	3	3
ポリエチレングリコール4000	1	1	1
カルボキシビニルポリマー	0.2	0.2	0.2
糖セラミド(注2)	0.1	0.1	0.1
パラオキシ安息香酸メチル	0.2	0.2	0.2
メバロノラクトン	0.5	0.5	0.5
エデト酸二ナトリウム	0.02	0.02	0.02
水酸化カリウム	0.05	0.05	0.05
精製水	残量	残量	残量

注1:東芝シリコーン社製 トスパール 145A

注2:紀文フードケミカル社製 バイオセラミド

【0025】(2)調製法

※処方例10~12(親油クリーム)

(A)成分及び(B)成分を各々60℃に加熱溶解した後混合して、攪拌しつつ冷却し、30℃まで冷却して、クリームを調製した。

実施例1のN-アセチルグルコサミンを下記の組成で配合し、親油クリームを調製した(応用例10~12)。

※ 【0026】

(1)組成

処方例10 処方例11 処方例12

(A)

共変性シリコン(注3)	2	2	2
POE変性シリコン分散液(注4)	0	2	0
スクワラン	0	0	10

(6)

特開2001-2551

9

10

デカメチルシクロペンタシロキサン	15	20	10
メチルポリシロキサン	5	2	3
長鎖分岐脂肪酸コレステリル(注5)	0	0	3
シリコンエラストマー分散液(注6)	5	2	0
(B)			
N-アセチルグルコサミン	0.1	0.1	0.1
ナイアシン	0.1	0	0
クリタケ抽出物(エタノール抽出)	0	0.1	0
塩化ナトリウム	1	1	1
ジブロビレングリコール	5	5	5
濃グリセリン	5	5	5
ラフィノース	1	1	1
パラオキシ安息香酸メチル	0.3	0.3	0.3
甘草抽出物(エタノール抽出)	0.1	0.1	0.1
N-メチル-L-セリン	0.5	0.5	0.5
精製水	残量	残量	残量

注3:ゴールドシュミット社製 ABIL EM90

注4:東レダウコーニングシリコーン社製 シリコンBY22-008

注5:日本精化社製 YOFCO CLE-NH

注6:東レダウコーニングシリコーン社製 トレフィル

【0027】(2)調製法

*【0028】

(A)成分及び(B)成分を各々60℃に加熱溶解した後混合して、攪拌しつつ冷却し、30℃まで冷却して、親油クリームを調製した。

*

【発明の効果】以上の如く、本発明により、製剤中で安定な角層ヒアルロン酸増強剤を提供できることは明らかである。

フロンページの続き

(72)発明者 井上 紳太郎

神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号 鐘紡株式会社基礎科学研究所内

Fターム(参考) 4C083 AA082 AA112 AA122 AB032

AB332 AC022 AC072 AC092

AC102 AC122 AC132 AC152

AC242 AC262 AC302 AC352

AC422 AC432 AC442 AC482

AC532 AC542 AC622 AC642

AC662 AC812 AC842 AC852

AD042 AD092 AD152 AD162

AD172 AD201 AD202 AD212

AD331 AD332 AD352 AD372

AD492 AD532 AD572 AD642

CC02 CC04 CC05 DD31 DD41

EE12 FF05